ITEM 18 : RECHERCHE CLINIQUE

Définitions

Recherche clinique	- Toute étude ou expérimentation organisée ou pratique sur l'être humain vivant en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ➔ Développement d'actions susceptibles d'améliorer la santé. **- Pour décrire un phénomène de santé, l'expliquer, mettre au point ou évaluer un test diagnostique ou pronostique :** évaluation de l'efficacité thérapeutique des médicaments ou autres stratégies thérapeutiques, évaluation de la performance de tests diagnostiques, identification de facteurs de risque ou pronostiques, évaluation de formes d'organisation des soins ou de politiques sanitaires…
Méthodologie	- Organisation rationnelle d'une démarche pour aboutir à un résultat - Etapes élémentaires à mettre en œuvre pour conduire la recherche

Réglementation

- **Loi de santé publique du 9 août 2004** : cadre légal de la recherche biomédicale et de toute recherche interventionnelle (y compris en soins courants), acteurs de la recherche biomédicale et leurs obligations
- **Loi Jardé de 2012 :** qualification de la recherche impliquant la personne humaine (**RIPH**) :

Catégories de RIPH	**1 : recherche interventionnelle**	**2 : interventionnelle à risques et contraintes minimes**	**3 : non interventionnelle**
Recherche	- Intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle, non dénuée de risques	- Ajout par rapport à la pratique courante d'intervention(s) dont la réalisation ne comporte que des risques et contraintes minimes - Exclut la recherche sur les médicaments et dispositifs médicaux de catégorie 1, même utilisés de manière habituelle	- Actes et produits habituels, conformes à la pratique courante, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, traitement ou surveillance, sans aucun risque ni contrainte supplémentaire.
	Donc une étude observationnelle (cas-témoins…) peut être interventionnelle légalement si un examen ou une modalité de surveillance sont ajoutés par rapport à la pratique courante !		
Exemples	- Efficacité et innocuité de médicaments, dispositifs médicaux…	- Prélèvements de sang veineux périphérique effectués spécifiquement pour la recherche dans un volume minime - Imagerie non injectée - Comparaison de prostatectomie par voies coelioscopique ou ouverte qui sont deux techniques habituelles…	- Recueil supplémentaire et minime de sang effectué à l'occasion d'un prélèvement réalisé dans la pratique courante - Écouvillonnage cutané superficiel - Mesures anthropométriques non invasives

Autorisations et obligations				
	ANSM	- Autorisation	- Information (transmission de l'avis CPP + résumé de la recherche)	
	CPP	- Avis favorable		
	Information	- Information individuelle du patient		
	Consentement	- **Ecrit**	- Ecrit ou oral	- Non-opposition : signature qu'en cas de refus du patient
	CNIL	- Autorisation de la CNIL - Ou engagement de conformité MR001 (engagement à suivre les méthodologies de référence)		- Autorisation de la CNIL - Ou engagement MR003, voire MR001 en cas de consentement
	Promoteur	- Nécessaire systématiquement		
	Assurance	- Nécessaire		- Non nécessaire

- Ne sont pas des RIPH les recherches portant sur des **cosmétiques**, les **enquêtes de satisfaction** liées aux soins ou non, **les expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé** (sauf psychothérapies et TCC : catégorie 2), les recherches **non organisées ou non pratiquées évaluant les modalités d'exercice** des professionnels de santé ou des **pratiques d'enseignement** dans le domaine de la santé ou exploitant des **données rétrospectives**.
- Ces recherches n'entrent pas dans le cadre de la loi Jardé, mais nécessitent des démarches auprès de la CNIL (autorisation ou engagement MR004) en cas d'exploitation de données individuelles à caractère personnel

<table>
<tr><td rowspan="8">Acteurs</td><td rowspan="2">Promoteur</td><td colspan="2">= Personne physique ou morale prenant l'initiative de conduire la recherche, assurant sa gestion et vérifiant que le financement est prévu : établissement de santé, institution (organisme de recherche public) ou industriel (compagnie pharmaceutique). Responsable légal de la recherche.</td></tr>
<tr><td>Obligations</td><td>- Obtenir l'avis du CPP
- Obtenir les autorisations de l'autorité compétente = ANSM
- S'assurer que la recherche est financée
- Sélectionner les investigateurs
- Souscrire une assurance responsabilité civile spécifique (catégories 1 et 2)
- Informer CPP et ANSM des événements indésirables, de la fin de la recherche</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Investigateur</td><td colspan="2">= Personne physique dirigeant et surveillant la réalisation de la recherche sur un lieu conformément au protocole : docteur en médecine inscrit à l'Ordre des médecins
- Investigateur principal sur un lieu, auquel sont associés des collaborateurs de l'investigateur : médecins ou non, désignés par écrit, exerçant sous sa surveillance
- Investigateur coordinateur (si plusieurs centres : recherche multicentrique)</td></tr>
<tr><td>Obligations</td><td>- Inclure les sujets se prêtant à la recherche après les avoir informés et obtenu leur consentement oral et écrit si nécessaire
- Se conformer au guide européen des bonnes pratiques de recherche clinique
- Recueillir les données
- Administrer les traitements ou interventions conformément au protocole
- Déclarer les événements indésirables au promoteur</td></tr>
<tr><td>Participant</td><td colspan="2">= Toute personne volontaire (patient ou volontaire sain) peut participer à une recherche clinique
- Sous réserve d'être affiliée à un régime de Sécurité sociale
- Donne son consentement écrit ou sa non-opposition orale
- Peut se retirer de l'étude à tout moment sans avoir à donne de raison et sans que sa prise en charge ultérieure en soit affectée : le patient doit en être informé
- Droit d'accès et de modification aux données recueillies la concernant</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Comité de protection des personnes</td><td colspan="2">= 40 CPP agréés par le Ministère de la Santé, répartis sur 7 inter-régions
- Composé de 14 membres titulaires : professionnels de santé (dont des méthodologistes/ biostatisticiens) et personnes issues de la société civile (juriste, personne compétente en éthique, représentants d'associations de malades ou d'usagers)</td></tr>
<tr><td>Missions</td><td>- Vérifier que la recherche respecte les conditions fixées par la loi : valide la qualification de la recherche, peut modifier la qualification indiquée par le promoteur
- Emettre un avis sur la validité scientifique de la recherche : pertinence scientifique, adéquation de la méthodologie aux objectifs, pertinence du niveau de preuve apporté, adéquation des moyens aux objectifs, qualification des investigateurs
- Emettre un avis sur les aspects éthiques de la recherche : qualité de la notice d'information, modalités de recueil du consentement des patients
➜ Avis décisionnel et non pas seulement consultatif</td></tr>
<tr><td>Consentement</td><td colspan="3">- Obtention du consentement éclaire ou de la non-opposition obligatoire avant toute démarche liée à la recherche (exceptions pour des situations particulières ou d'extrême urgence)
- Information de la recherche préalable : adaptée, complète, loyale, compréhensible. Présente :
. Les objectifs de la recherche et son déroulement
. Les bénéfices attendus, les contraintes et risques potentiels connus
. Les autres traitements possibles en dehors de la recherche
. L'avis du comité de protection des personnes
. Les modalités du traitement des données et de leur confidentialité (CNIL)
. La possibilité de se retirer de la recherche à tout moment sans que la prise en charge ultérieure soit affectée
- S'appuie sur une notice d'information approuvée par un CPP
- En cas de consentement écrit, formulaire en deux exemplaires : un remis au patient, un conservé par l'investigateur</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Principes</td><td rowspan="3">Méthodes</td><td colspan="2">- Etudes diagnostiques : valeur d'un test clinique ou paraclinique (sensibilité, spécificité…)
- Etudes épidémiologiques : descriptives ou explicatives</td></tr>
<tr><td>Etudes descriptives</td><td>- But : décrire la distribution ou l'évolution de la fréquence des événements de santé et de leurs déterminants dans la population
- Pas de conclusion causale ou inférentielle mais possibles hypothèses explicatives</td></tr>
<tr><td>Etudes explicatives</td><td>- But : identifier/quantifier/interpréter l'association entre un facteur et un événement
- Deux types selon que le facteur étudié est :
. Maîtrisé : étude expérimentale = essai clinique contrôlé randomisé
. Non maîtrisé : étude étiologique = analytique. Cas-témoins ou exposés-non exposés.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">Principes</td><td rowspan="2">Outils : biostatistiques</td><td colspan="2">- Etudes menées sur des sous-ensembles de la population : échantillonnage</td></tr>
<tr><td>Variabilité et tests</td><td>- Critères biomédicaux par définition variables
- Fluctuations d'échantillonnage :
. Différences entre échantillons parfois du simple fait du hasard
. Tests statistiques pour conclure si le résultat peut être dû au hasard : risque α (5%)</td></tr>
<tr><td rowspan="9">Protocole</td><td></td><td>Inférence statistique</td><td>- La description porte sur un échantillon représentatif de la population cible
- Intérêt de l'inférence = extrapolation
- Risque de fluctuations d'échantillonnage quantifiable par :
. Tests statistiques adaptés
. Estimation des intervalles de confiance</td></tr>
<tr><td>Justification</td><td colspan="2">Formulation de l'objectif reposant sur une analyse de la littérature :
- Fréquence, facteurs de risque, conséquences, coût du problème de santé
- Connaissances insuffisantes sur la question d'intérêt
- Arguments pro-hypothèse : plausibilité, analogie, études préliminaires, reproductibilité, cohérence…</td></tr>
<tr><td>Objectif</td><td colspan="2">Découle directement de l'hypothèse formulée :
- Parfois plusieurs objectifs mais à hiérarchiser en principal et secondaire(s)
- L'objectif principal doit être : unique, clair, précis, consensuel, raisonnable</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Matériel et méthode</td><td>Méthode</td><td>Plan d'étude mis en œuvre, selon l'étude :
- Descriptive : période d'étude, pas de groupe comparateur
- Explicative : groupe comparateur (randomisable si étude expérimentale)</td></tr>
<tr><td>Matériel</td><td>- Groupe d'intérêt : critères d'inclusion et non-inclusion (extrapolabilité)
- Groupe comparateur
- Procédures identiques entre les groupes
- Critère de jugement : pertinence (signification clinique, en rapport avec l'objectif, moment du recueil, moyens fiables de recueil…), validité (objectivité), disponibilité potentielle et fiabilité (risque de biais de mémorisation dans les études cas-témoins)…</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Analyse statistique</td><td>Nombre de sujets nécessaire (NSN)</td><td>Nombre de sujets à inclure estimé pour démontrer l'hypothèse. Dépend :
- <u>Etude descriptive</u> : de la précision souhaitée de l'estimation du paramètre
➞ NSN d'autant plus important que l'estimation souhaitée est précise (donc l'intervalle de confiance resserré autour de l'estimation ponctuelle)
- <u>Etude explicative</u> : de l'importance de l'écart sur le critère de jugement principal à montrer, du risque de 1ère espèce α et de la puissance (1 – ß), de la variabilité du critère
➞ NSN d'autant plus important que le risque α est faible et la puissance élevée, la variabilité du critère de jugement importante, et le différentiel attendu minime</td></tr>
<tr><td>Analyse statistique</td><td>- Planifiée a priori, repose toujours sur une description de la population étudiée :
. Décrit les écarts à la population prévue à l'inclusion ➞ extrapolable ?
. Si étude comparative : comparaison des groupes à l'inclusion, perdus-de-vue et écarts au protocole ➞ facteur de confusion ?
- Analyse statistique par des tests appropriés sur le critère de jugement principal
- Toute autre analyse est à titre documentaire car inflation du risque α
- Expression des résultats en termes probabilistes, degré de signification ou P-value
- En cas de différence significative, à interpréter : pertinence clinique</td></tr>
<tr><td>Aspects éthiques et réglementaires</td><td colspan="2">- Précision des conditions de réalisation et conformité à la réglementation/principes en vigueur
- Loi sur la protection des personnes se prêtant à la recherche, loi informatique et libertés, codes de déontologie, règles éthiques (déclaration d'Helsinki), recommandations de bonnes pratiques…</td></tr>
</table>